

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
LABORATÓRIO DE CATÁLISE BIOMIMÉTICA - LacBio**

**ESTUDO CINÉTICO DA REAÇÃO DA HIDROXILAMINA E
N-METILHIDROXILAMINA COM O ANIDRIDO 1,8-NAFTÁLICO**

Aluna: Andreia Maria Faedo
Orientador: Dr. José Carlos Gesser

Florianópolis, fevereiro 2007.

ANDREIA MARIA FAEDO

Estudo cinético da reação da hidroxilamina e N-metilhidroxilamina
com o anidrido 1,8-naftálico

Trabalho de conclusão de curso submetido ao curso de graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial
para obtenção do grau de bacharel em Química sob orientação do Prof. Dr.
José Carlos Gesser

Florianópolis-SC

*“O valor do trabalho duro e do pensamento lógico,
não devia ser subestimado, mas a pura sorte
também tem um papel na maioria
dos avanços científicos ...”*

John Mcmurry

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade ímpar de estar fazendo o que gosto e junto dos que amo.

Ao meu orientador, professor Gesser, pela amizade, paciência e acima de tudo pela maneira carinhosa e sábia de conduzir os trabalhos.

Aos meus amados pais e irmão pelo amor incondicional.

Aos meus amigos e companheiros de laboratório Juan e Fabrício pelo carinho, apoio e pelas excelentes idéias.

Aos melhores amigos que alguém pode querer Alexandre, Fernanda, Patrícia e Junior.

Aos meus demais companheiros de laboratório e de graduação que compartilharam de momentos importantes de minha jornada, Deise, Mariana, Dayany, Caio, prof. Josiel, Rosane, Taís, Giselle.

Ao Eddie, Joe e aos sertanejos pela companhia nas intermináveis horas de cinética.

Ao departamento de Química e a UFSC.

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO	10
1.1-ANIDRIDOS E AMIDAS	11
1.2-IMIDAS	12
1.1.2-MÉTODOS DE OBTENÇÃO	14
1.1.3-CARACTERIZAÇÃO DE IMIDAS	15
1.2-REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA ACÍLICA	15
1.2.1- EFEITO α	17
2-OBJETIVOS	19
3-JUSTIFICATIVA	19
4- PARTE EXPERIMENTAL	20
4.1- REAGENTES	20
4.2-INSTRUMENTAÇÃO	20
4.3 – REAÇÕES DE SÍNTESE	21
4.3.1 – SÍNTESE DA N-HIDROXINAFTALIMIDA (1)	21
4.3.2 – SÍNTESE DO ÁCIDO N-METIL-N-HIDROXINAFTALÂMICO (2)	21
4.4 - ESTUDOS CINÉTICOS	22
5-RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5.1- CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS	23
5.2- ESTUDOS CINÉTICOS	27
6-CONCLUSÕES	33
7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
8- ANEXOS	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ordem de reatividade frente à transferência acílica	10
Figura 2. Estruturas de algumas classes de imidas cíclicas e suas possíveis aplicações.	13
Figura 3. Exemplos de alguns nucleófilos que apresentam efeito α	18
Figura 4. Possível aumento da nucleofilicidade em nucleófilos α devido ao efeito de ressonância.....	18
Figura 5. Espectro de IV da N-hidroxiftalimida, em pastilha de KBr	24
Figura 6. Espectro de IV do ácido naftalâmico, em pastilha de KBr	25
Figura 7. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio em CD_3CN da imida	26
Figura 8. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio em CDCl_3 do ácido	26
Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado para a imida	27
Figura 10 a-b. Espectros de UV em acetonitrila para formação da imida (figura a) e para formação do ácido naftâmico (figura b).	28
Figura 11. Gráfico de k_{obs} versus a concentração da amina para $T = 25^\circ\text{C}$	29
Figura 12 a-b. Gráfico de K_{obs} vs concentração da amina a diferentes temperaturas	30
Figura 13 . Gráfico da constante de velocidade de segunda ordem versus $1/T$ para a reação da hidroxilamina (figura a) e da N-metilhidroxilamina (figura b) com o anidrido 1,8-naftálico.....	31

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Constantes de velocidade determinadas a diferentes temperaturas para reação com a hidroxilamina e N-metilhidroxilamina 10^{-2} M .	31
Tabela 2. Parâmetros de ativação para reação com a hidroxilamina e N-metilhidroxilamina (temperatura 25°C).	31
Tabela 3. Valores de constante de velocidade para reação com a hidroxilamina a diferentes temperaturas.	36
Tabela 4. Valores de constante de velocidade para reação com a N-metilhidroxilamina a diferentes temperaturas.	36

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação entre anidridos de ácidos carboxílicos e aminas primárias e/ou secundárias.	11
Esquema 2. Anidrido reage com amônia em meio ácido fornecendo simultaneamente amida e ácido.....	12
Esquema 3. Método padrão para síntese de naftalimidas	14
Esquema 4. Obtenção de imidas através do rearranjo de Beckmann	14
Esquema 5. Mecanismo de adição/eliminação via intermediário tetraédrico	15
Esquema 6. Mecanismo de transferência de acila via processo de eliminação/adção e conseqüente formação de íon acilium.....	16
Esquema 7. Mecanismo concertado. (Y ⁻) nucleófilo, (Z) grupo abandonador.	16
Esquema 8. Reação entre o anidrido 1,8-naftálico e hidroxilamina para a formação da correspondente imida.	23
Esquema 9. Reação entre o anidrido 1,8-naftálico e N-metilhidroxilamina para a formação do correspondente ácido naftatâmico	23
Esquema 10. Cinética da reação de transferência de acila para a reação do anidrido 1,8-naftálico com a hidroxilamina e N-metilhidroxilamina.....	28
Esquema 11. Mecanismo de adição/eliminação via intermediário tetraédrico, formação da imida.	32
Esquema 12. Mecanismo de adição/eliminação via intermediário tetraédrico, formação do ácido naftalâmico.....	32

RESUMO

Reações de transacilação têm sido objeto de intensa pesquisa devido a sua grande importância em sistemas bioquímicos. Estas aparecem nas reações de derivados funcionais de ácidos carboxílicos e no mecanismo de ação de enzimas hidrolíticas em sistemas biológicos. O entendimento da reatividade dos grupos nucleófugos e nucleófilos participantes da reação torna-se altamente importante. Um exemplo é a pesquisa de nucleófilos estáveis na detoxificação química, chamados nucleófilos detentores do efeito alfa¹. Anidridos reagem eficientemente com aminas primárias e secundárias, fornecendo amidas, via reação de transacilação, estas por sua vez fornecem imidas pela perda de uma molécula de água. A reação de transacilação do anidrido 1,8-naftálico com a hidroxilamina e a N-metilhidroxilamina, ambos nucleófilos detentores do efeito alfa, fornece a N-hidroxiftalimida e o ácido naftalâmico, respectivamente. As constantes de velocidade de segunda ordem obtidas, quando comparados a valores para reações do anidrido 1,8-naftálico com outras aminas primárias, mostram que a reação do anidrido com a hidroxilamina e seu derivado é pelo menos 100 vezes mais rápida, um indicativo da maior nucleofilicidade da hidroxilamina devido o efeito α . Um gráfico de k_{obs} versus a concentração da amina é linear indicando que a reação é de primeira ordem em relação as aminas estudadas o que exclui a participação de uma segunda molécula da amina catalisando a reação de transacilação e atuação da mesma num processo de catálise ácido-base geral. Os resultados até o momento não permitem inferências sobre a etapa limitante da velocidade, mas ainda assim um mecanismo genérico, que satisfaz o conjunto de dados experimentais até agora obtido, pode ser postulado.

1-INTRODUÇÃO

Derivados de ácidos carboxílicos são comumente encontrados em diversas classes de biomoléculas essenciais à vida e como intermediários de uso importante em síntese orgânica; podem atuar como eletrófilos, ácidos ou bases. A reatividade química destes derivados frente a nucleófilos depende essencialmente de sua estrutura, as quais por sua vez, dependem da natureza do substituinte sobre o grupamento acila ¹.

Anidridos, derivados funcionais de ácidos carboxílicos, assim como cloretos de ácido, apresentam uma alta reatividade frente às reações de transferência acílica, esta se deve ao grupo carbonílico; a influência ativante deste grupo é exercida por dois modos distintos: i) ação sobre a distribuição eletrônica e ii) ação sobre a forma da molécula ². A ordem geral da reatividade dos derivados, figura 1, explica-se pela basicidade dos substituintes ligados ao grupo acila e pela capacidade elétron doadora do mesmo.

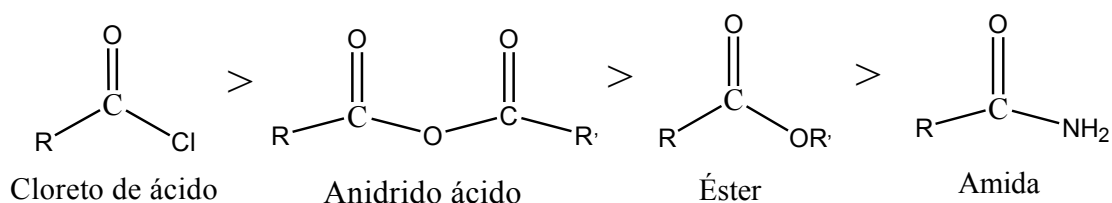
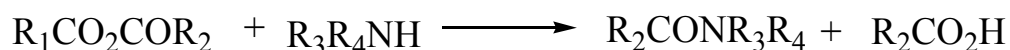


Figura 1. Ordem de reatividade frente à transferência acílica

Eletronicamente compostos acila fortemente polarizados reagem mais rapidamente que os menos polarizados. Assim os cloretos de ácidos são mais reativos, pois o átomo de cloro eletronegativo retira elétrons do carbono do grupo carbonila, enquanto as amidas são menos reativas, pois o átomo de nitrogênio estabiliza a deficiência de elétrons no carbono carbonílico ^{1,2}.

1.1-ANIDRIDOS E AMIDAS

Apesar de menos reativos que os haletos de acila, os anidridos são normalmente utilizados como agentes acilantes de aminas e amidas, esquema 1.



R= Alquil, Alquenil, Aquinil, Aril

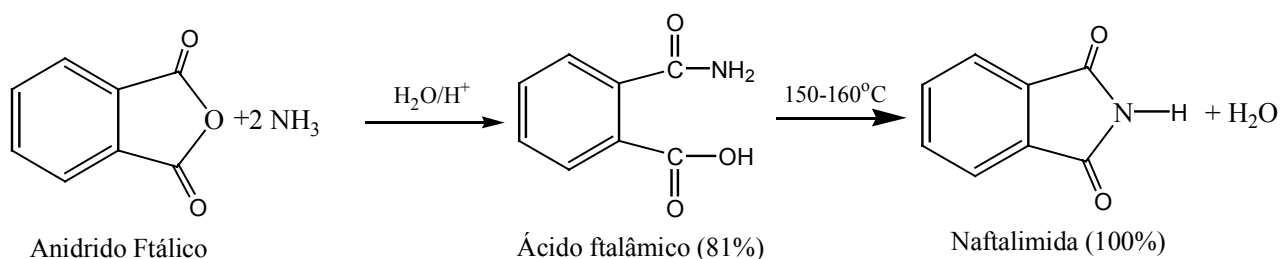
Esquema 1. Reação entre anidridos de ácidos carboxílicos e aminas primárias e/ou secundárias.

O mecanismo de reação para anidridos é normalmente discutido em termos de adição nucleofílica ao grupo carbonílico e formação de intermediário tetraédrico seguida de eliminação, embora existam algumas hipóteses que sugerem que o mecanismo ocorre de forma sincrônica através de um estado de transição. Ambas as hipóteses conduzem as mesmas generalizações a respeito dos efeitos da estrutura dos reagentes na velocidade da reação ^{3,4}.

O poder de atração eletrônica no substituinte R do anidrido aumenta a velocidade da reação, pois realça o caráter eletrofílico do átomo de carbono carbonílico e estabiliza o grupo de saída, RCO_2^- . Assim anidridos que contêm substituintes que apresentam alta eletronegatividade, são agentes acilantes altamente efetivos ³.

Amidas estão envolvidas em vários processos químicos e biológicos e têm ampla aplicação em clínica médica como hipnóticos, anticonvulsantes, tranqüilizantes, relaxantes musculares e antivirais. Além disto, as amidas são empregadas também na síntese de agentes radiofarmacêuticos em medicina nuclear ⁵. De um modo geral, as propriedades químicas e biológicas das amidas estão relacionadas com a ordem da ligação carbono-nitrogênio, a qual expressa a deslocalização eletrônica entre os heteroátomos, sendo influenciada por fatores estéricos e eletrônicos dos grupos substituintes presentes tanto no nitrogênio quanto no carbono carbonílico ³.

Anidridos (cíclicos e acíclicos) reagem eficientemente com aminas primárias e secundárias, esquema 2, fornecendo amidas (substituição nucleofílica de acila) em altos rendimentos. Nestas reações, o grupo de saída é substituído por um grupo -NHR ou -NR_2 ⁶. Amidas primárias por sua vez fornecem imidas pela perda de uma molécula de água³.



Esquema 2. Anidrido reage com amônia em meio ácido fornecendo simultaneamente amida e ácido

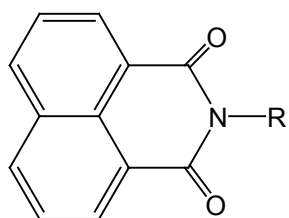
1.2-IMIDAS

Imidas podem ser consideradas como compostos derivados dos ácidos dicarboxílicos correspondentes (ou seus respectivos derivados) e amônia (ou aminas primárias) a partir da eliminação de uma molécula de água^{7,8} e apresentam em sua estrutura um grupo -CO-N(R)-CO- .

Estes compostos podem ser divididos em subclasses, tais como: maleimidas, glutarimidas, ftalimidas, naftalimidas, succinimidas e etc; muitos dos quais apresentam atividades que motivam estudos voltados para possíveis aplicações nas áreas farmacológica, industrial e biológica^{7,8}.

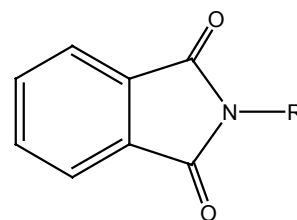
Vários efeitos biológicos apontam para um potencial uso farmacêutico das imidas cíclicas. Dentre estes, destacam-se as atividades antinociceptiva, antiinflamatória, antimicrobiana e antitumoral que parecem estar relacionadas ao tamanho e característica dos grupos substituintes no anel imídico, os quais podem modificar as propriedades estéricas destes compostos, alterando sua potencial atividade farmacológica^{7,8}.

Alguns derivados de imidas, por exemplo, estão sendo utilizados com sucesso como agentes medicinais no tratamento de convulsões, tuberculose e epilepsia. São usados também como estimulantes para o crescimento de brotos de trigo e rabanete, como herbicidas e fungicidas. Apresentam propriedades hidrolíticas e estabilidade térmica sendo utilizados na confecção de roupas impermeáveis, resistentes a substâncias corrosivas bem como polímeros isolantes em equipamentos elétricos ^{7,8}. A indústria aeroespacial tem feito grandes investimentos no desenvolvimento de poliimidas, pois estas podem ser utilizadas na manufatura de peças industriais com exigência de estabilidade a altas temperaturas e tenacidade adequada ao esforço, como em dutos de pré-resfriamento, mísseis, barreiras contra incêndio, saídas de turbinas ⁹.



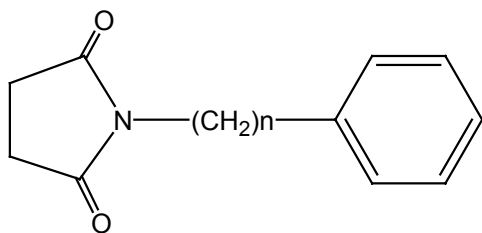
Naftalimida

Alguns derivados apresentam atividade anti-leucêmica, analgésica ^{7,8}.



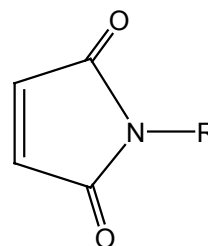
Ftalimidas

Estudos recentes comprovam os efeitos analgésicos de seus derivados ^{7,8}.



Succinimidas

Apresentam forte ação anticonvulsiva ^{7,8}



Maleimidas

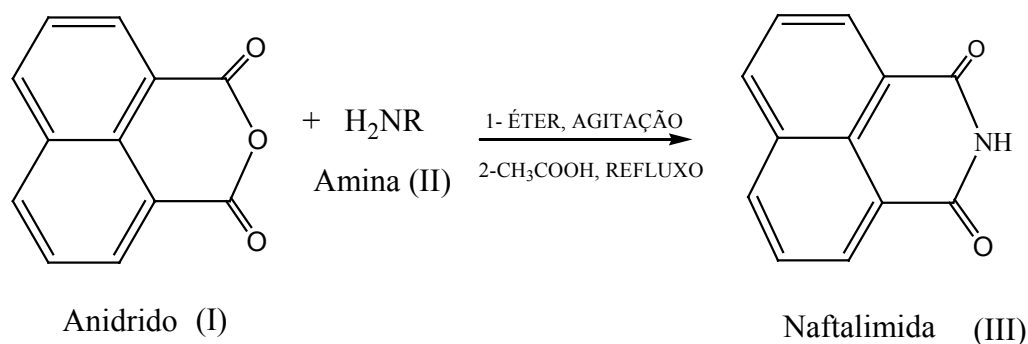
Substratos para síntese de derivados com potencial farmacológico alguns com propriedades anticarcinogênicas ^{7,8}.

Figura 2. Estruturas de algumas classes de imidas cíclicas e suas possíveis aplicações.

1.1.2-MÉTODOS DE OBTENÇÃO

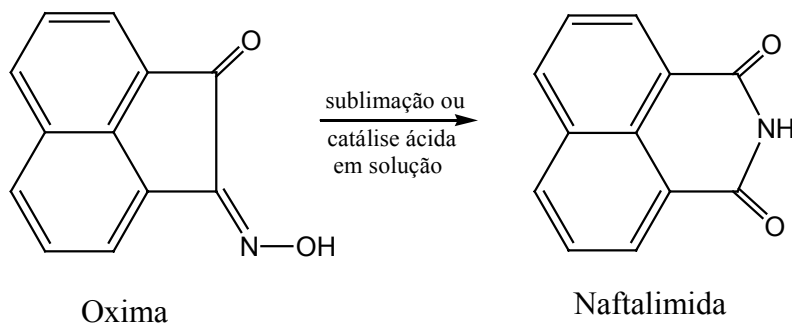
Existe uma diversidade de métodos para obtenção de imidas. Devido à reatividade do anel, algumas imidas aromáticas e cíclicas apresentam certas peculiaridades em sua preparação. Um método geralmente utilizado emprega ácidos dicarboxílicos (estes com bons rendimentos, 60-80%) e amônia, a temperaturas inferiores a 200 °C⁷.

Compostos como as naftalimidas (III), por exemplo, são preparadas de maneira simples, adicionando-se 1 mol de uma amina apropriada (II) para cada mol de anidrido(I), sob refluxo com ácido acético^{7,8}.



Esquema 3. Método padrão para síntese de naftalimidas

Outro método de obtenção de naftalimidas é conhecido como rearranjo de Beckmann. A oxima é aquecida a 250°C para dar o sublimado 1,8-naftalimida. Esta transformação pode alternativamente ser feita quando a monoxima é aquecida na presença de ácidos como H_2SO_4 , ácido fórmico, $HCl/HOAc/Ac_2O$ e H_3PO_4 ⁷.



Esquema 4. Obtenção de imidas através do rearranjo de Beckamnn

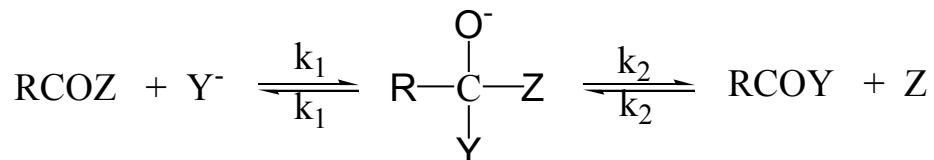
1.1.3-CARACTERIZAÇÃO DE IMIDAS

A utilização de espectroscopia de IV para caracterização estrutural das imidas é uma ferramenta simples e bem eficaz. Através desta técnica pode-se distinguir os sistemas cíclicos (imidas) daqueles de cadeia aberta (ácidos ânicos), analisando as diferenças nas bandas de absorção características dos grupamentos carbonílico e carboxila ⁸. Imidas cíclicas apresentam absorção na região de 1770-1700 cm⁻¹ atribuída a carbonila (bandas simétricas), os ácidos apresentam duas bandas intensas, uma na região de 1650 cm⁻¹ atribuída ao grupo CONH e outra em aproximadamente 1700 cm⁻¹ atribuída ao grupo COOH ⁷.

1.2-REAÇÕES DE TRANSFERÊNCIA ACÍLICA

Reações de transferência de acila têm sido objeto de intensa pesquisa devido a sua grande importância em sistemas vivos e bioquímicos. Estas aparecem, por exemplo, nas reações de derivados funcionais de ácidos carboxílicos e no mecanismo de ação de enzimas hidrolíticas em sistemas biológicos ¹⁰.

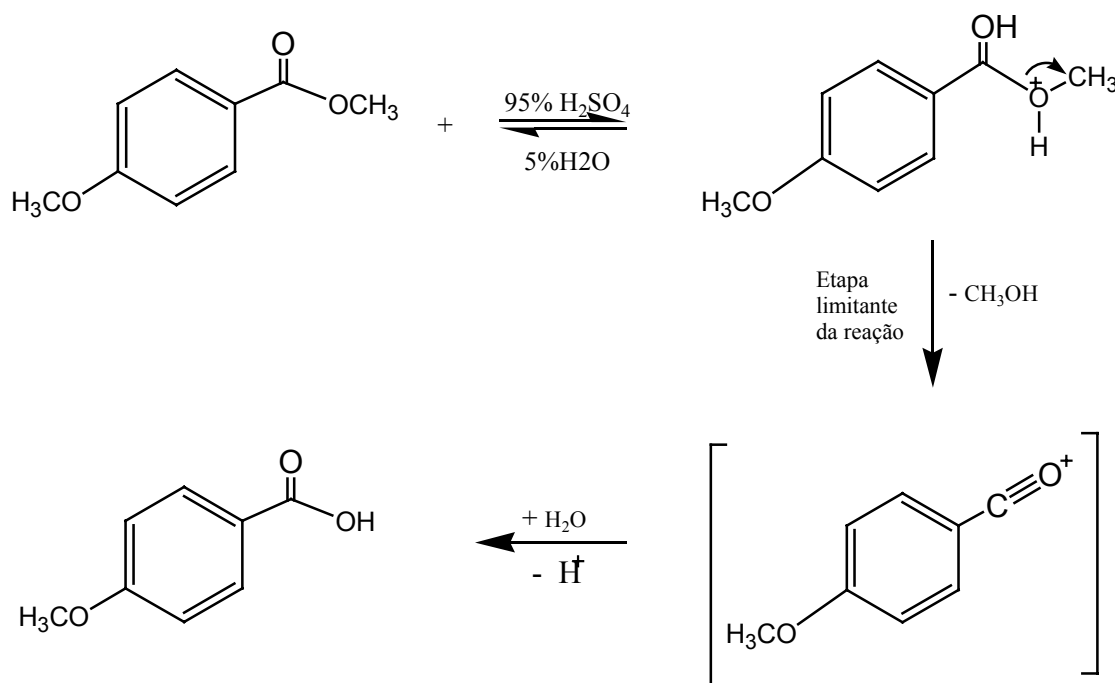
As reações de substituição nucleofílica em centros carbonílicos ocorrem, geralmente, através de um mecanismo via intermediário tetraédrico, esquema 5, ou mecanismo de adição/eliminação, envolvendo duas etapas³: Primeiramente ocorre adição do nucleófilo (Y⁻) ao centro carbonílico, originando um intermediário tetraédrico instável e posteriormente o grupo de saída é eliminado (Z). Este mecanismo é considerado o mais aplicável em reações de acilação de aminas e amidas, embora somente existam evidências substanciais do mecanismo para aminólise de ésteres ^{3,4,10}.



R= Alquil, Alquenil, Aquinil, Aril

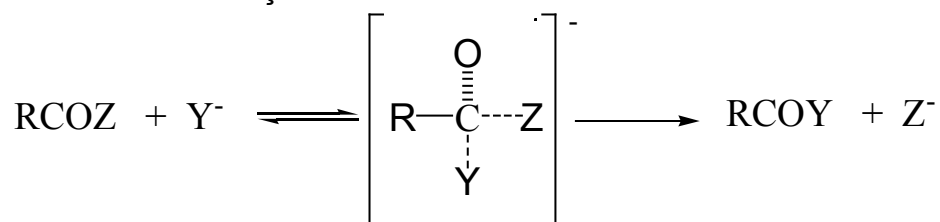
Esquema 5. Mecanismo de adição/eliminação via intermediário tetraédrico

O mecanismo a seguir, esquema 6, é observado em reações onde o solvente utilizado é de alta polaridade e o grupo abandonador (Z) forma um ânion bastante estável, ou quando o nucleófilo (Y^-) é fraco. Fatores que favorecem este mecanismo e estabilizam o íon acilium, incluem bons grupos de saída, nucleófilos pobres, e as propriedades estéricas e eletrônicas do substituinte R ^{3,4}.



Esquema 6. Mecanismo de transferência de acila via processo de eliminação/adção e conseqüente formação de íon acilium.

Outro mecanismo, esquema 7, é o que envolve sincronismo na quebra e na formação da ligação, não envolve a formação de um intermediário tetraédrico, apresenta um único estado de transição ^{3,4}



R= Alquil, Alquenil, Aquinil, Aril

Esquema 7. Mecanismo concertado. (Y^-) nucleófilo, (Z) grupo abandonador.

Nos mecanismos apresentados nos esquemas anteriores, a velocidade da reação de acilação depende da estrutura dos reagentes. A etapa lenta da reação tanto pode ser a formação como a decomposição do intermediário tetraédrico. Quanto maior for a densidade eletrônica no carbono do grupo acila mais estável será o intermediário formado, tem-se então um aumento na velocidade global da reação. Outros fatores como a eficiência do grupo de saída e a reatividade do nucleófilo também influenciam a velocidade da reação. Se o nucleófilo tem um pKa menor que o pKa do grupo de saída, o intermediário tende a regenerar aos reagentes tornando a decomposição do intermediário a à etapa lenta, se (Z) for melhor grupo abandonador que o nucleófilo formação dos produtos é favorecida, a etapa lenta é então a formação do intermediário tetraédrico^{2,3,4}.

Devido à importância das reações de transferência acílica, o entendimento de seus mecanismos, da reatividade dos grupos abandonadores e dos nucleófilos, torna-se altamente importante. Um exemplo da importância desse tipo de pesquisa, é utilização de nucleófilos estáveis na detoxificação química, chamados nucleófilos detentores do efeito α ^{11,12}.

1.2.1- EFEITO α

O efeito α é definido como o aumento da reatividade de determinadas espécies nucleofílicas que contém um átomo eletronegativo com um par de elétrons não compartilhado sobre o átomo adjacente ao centro nucleofílico. São os chamados super nucleófilos. A hidroxilamina, hidrazina, o ânion hipoclorito, oximas, são exemplos de nucleófilos α ^{11,12}.

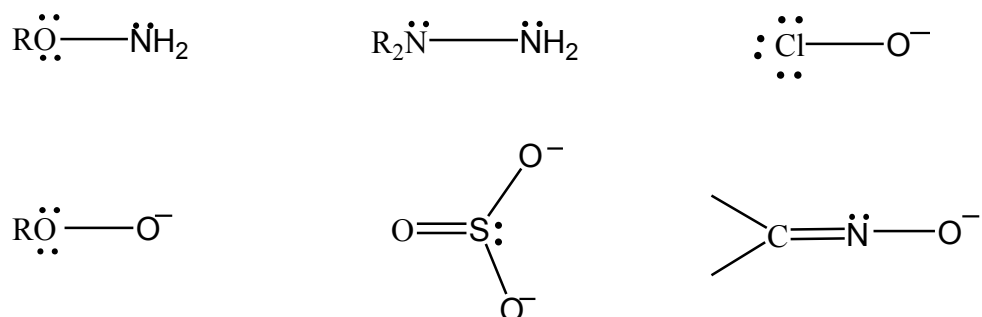


Figura 3. Exemplos de alguns nucleófilos que apresentam efeito α

O efeito α é muito significativo em sistemas biológicos. A hidroxilamina, por exemplo, ataca nucleobases no DNA muito mais eficientemente que a amônia ¹¹.

Há uma diversidade de explicações para este efeito. A explicação mais aceita pelo meio científico é a de que os pares de elétrons sobre os átomos na posição α aumentam a nucleofilicidade pelo aumento da densidade eletrônica efetiva no centro da reação. Argumenta-se ainda que a remoção parcial dos elétrons de Y no nucleófilo Z-Y (figura 4) por doação ao substrato S no caminho que leva ao estado de transição cria uma deficiência eletrônica sobre Y. Pode-se estabilizar esta deficiência eletrônica através da doação eletrônica de Z. O resultado será um aumento na densidade eletrônica efetiva no substrato e conseqüentemente na nucleofilicidade de Z-Y ^{11,12}.

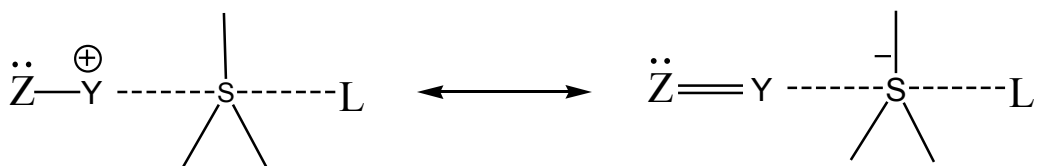


Figura 4. Possível aumento da nucleofilicidade em nucleófilos α devido ao efeito de ressonância.

2-OBJETIVOS

- ✓ Sintetizar a N-hidroxiftalimida e do ácido N-metilhidroxinaftalâmico
- ✓ Caracterizar a N-hidroxiftalimida e o N-metilhidroxinaftalâmico
- ✓ Estudar a cinética da reação do anidrido 1,8-naftálico com a hidroxilamina e N-metilhidroxilamina

3-JUSTIFICATIVA

Importantes estudos no presente momento são desenvolvidos com imidas cíclicas e seus derivados, isto se deve à diversidade de usos, como farmacológicos e industriais. Por esse motivo o entendimento do mecanismo da reação de transferência de acílica têm sido objeto de intensa pesquisa.

O estudo dos fatores que afetam o mecanismo, como reatividade do grupo abandonador, e principalmente a reatividade dos nucleófilos e as origens dessa reatividade, são extremamente importantes.

O estudo sobre agentes nucleofílicos altamente reativos mostra-se como uma estratégia bastante vantajosa no desenvolvimento, por exemplo, de pesquisas na área de detoxificação química.

4- PARTE EXPERIMENTAL

4.1- REAGENTES

O anidrido 1,8-naftálico (Aldrich), hidroxilamina (Vetec) e a N-metilhidroxilamina (Fluka) utilizados nas reações de síntese e nas cinéticas, foram empregados sem tratamento prévio. Enquanto os sintetizados em laboratório foram caracterizados através de RMN de ^1H e ^{13}C , espectro de IV, espectro de UV/Vis.

Acetonitrila (Vetec) e demais solventes disponíveis comercialmente foram empregados sem tratamento prévio para os processos de síntese.

Água utilizada como solvente nos estudos cinéticos foi destilada e deionizada por sistema de milipore.

4.2-INSTRUMENTAÇÃO

Espectros de UV-Vis e corridas cinéticas foram realizados em um espectrofotômetro UV-Vis Hewlett Packard 8452A, com celas de quartzo de 3 mL e caminho óptico de 1 cm no Laboratório de Catálise Biomimética-LCB da UFSC.

Pontos de fusão dos produtos obtidos foram realizados em um aparelho de ponto de fusão Microquímica MQAPF-301, fornecendo leituras de temperatura com a precisão de $\pm 0,1^\circ\text{C}$ do Laboratório de Catálise Biomimética-LCB da UFSC.

As análises de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizadas em um aparelho Varian, 400 MHz, utilizando acetonitrila deuterada como solvente; o espectro de IV foi realizado em um aparelho BOMEM (Hartman & Braun, MB-series) em pastilhas de KBr, ambas realizadas na Central de Análises do departamento de Química da UFSC.

4.3 – REAÇÕES DE SÍNTESE

4.3.1 – SÍNTESE DA N-HIDROXINAFTALIMIDA (1)

A N-hidroxi-ftalimida foi sintetizada a partir da adição de 25 mL de uma solução aquosa de hidroxilamina, tamponada (fosfato 0,01 M) a pH 7,0 e força iônica 0,5M ajustada com solução de KCl 2,5M a 25 mL de uma solução 0,01M de anidrido 1,8-naftálico em acetonitrila. A mistura reacional foi mantida a temperatura de 25°C com agitação magnética. A formação dos produtos foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, utilizando acetona como eluente e sílica como fase fixa. Durante o curso da reação observou-se a formação de um precipitado branco e depois de 20 minutos a reação estava completa. O precipitado foi filtrado em papel plegado e deixado secar a temperatura ambiente. O rendimento da reação foi de 50,5%. O sólido obtido, de coloração branca, foi caracterizado através do ponto de fusão 301-302 °C, espectro de IV, RMN ^1H e ^{13}C .

4.3.2 – SÍNTESE DO ÁCIDO N-METIL-N-HIDROXINAFTALÂMICO (2)

O ácido N-metil-N-hidroxi-ftalâmico foi sintetizado a partir da adição de 25 mL de uma solução aquosa de N-metil-hidroxilamina, tamponada (fosfato 0,01 M) a pH 7,0 e força iônica 0,5M ajustada com solução de KCl 2,5M a 25 mL de uma solução 0,01M de anidrido 1,8-naftálico em acetonitrila. A mistura reacional foi mantida a temperatura de 25°C, com agitação magnética por cerca de 20 minutos. A formação dos produtos foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, utilizando como eluente acetona e sílica como fase fixa. O precipitado foi filtrado em papel plegado e deixado secar a temperatura ambiente. O rendimento da reação foi de 62,1%. O sólido obtido, de coloração branca, foi caracterizado através do ponto de fusão 233-234 °C, espectro de IV, RMN ^1H e ^{13}C .

4.4 - ESTUDOS CINÉTICOS

As cinéticas da reação de formação da N-hidroxiftalimida e do ácido N-metil-N-hidroxinftalâmico foram estudadas por espectrofotometria de UV-Vis, acompanhando-se a formação de produtos a 340 e 298 nm, respectivamente. As constantes de velocidade para a formação da imida e do ácido naftalâmico correspondentes foram determinadas sob condições de pseudo-primeira ordem adicionando-se, em uma cubeta de quartzo de 3mL e 1cm de caminho óptico, 20μL uma solução 10⁻³M do anidrido em acetonitrila a 3mL de uma solução 0,03 a 0,12M de hidroxilamina ou N-Metilhidroxilamina tamponada a pH 7,00 (fosfato 0,01M) e força iônica ajustada para 0,5M de KCl .

Os parâmetros de ativação foram determinados a partir de um gráfico do logaritmo neperiano das constantes de velocidade observada versus o recíproco da temperatura a 25, 30,35 e 40°C. Do gráfico de ln k vs 1/T, obtém-se o valor de Ea, que aplicado a equação 2, resulta no valor da entalpia de ativação.

A entropia de ativação é calculada pela equação 3; a energia livre de ativação pela equação 4.

$$\ln k = \ln A - E_a/RT \quad (\text{eq. 1})$$

$$\Delta H^\ddagger = E_a - RT \quad (\text{eq. 2})$$

$$\Delta S^\ddagger = \frac{\Delta H^\ddagger}{T} + 4,58 \log \frac{K_2}{T} - 47,7 \quad (\text{eq. 3})$$

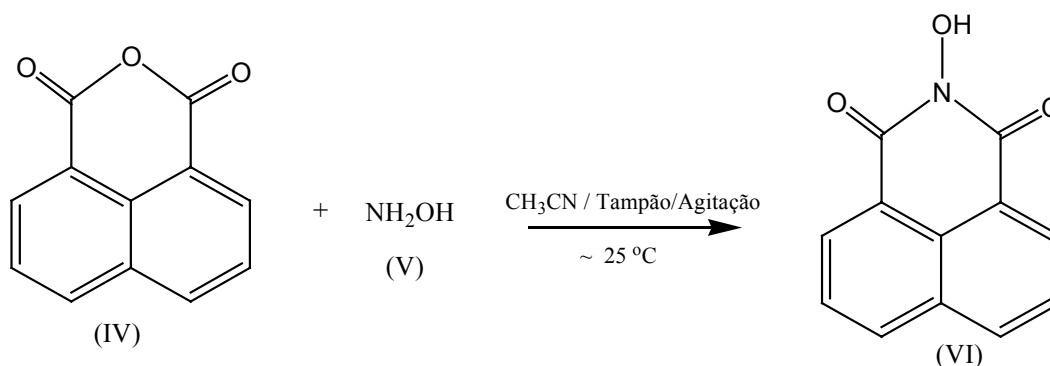
$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad (\text{eq. 4})$$

Nestas equações k=constante de velocidade, R=constante dos gases, T= temperatura em K, A=fator de frequência, Ea=energia de ativação, ΔH[‡]=entalpia de ativação, ΔG[‡]=energia livre de ativação, ΔS[‡]= entropia de ativação.

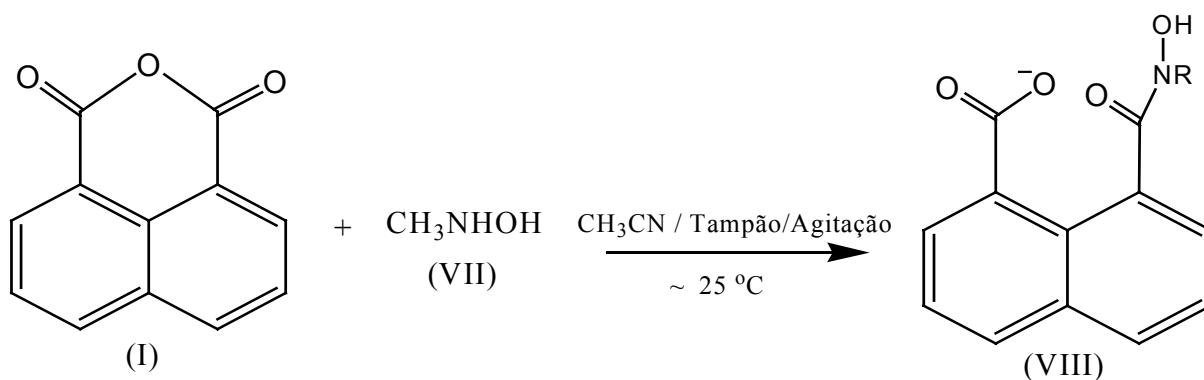
5-RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1- CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS

A reação do anidrido 1,8-naftálico com hidroxilamina e N-metilhidroxilamina ocorre com transferência de grupamento acila e formação da N-hidroxi-naftalimida e do ácido N-Hidroxi-N-metilnaftalâmico com rendimentos de 50.5 e 62.1% respectivamente, esquemas 8 e 9.



Esquema 8. Reação entre o anidrido 1,8-naftálico e hidroxilamina para a formação da correspondente imida.



Esquema 9. Reação entre o anidrido 1,8-naftálico e N-metilhidroxilamina para a formação do correspondente ácido napatâmico

Nas figuras 5 e 6, são apresentados os espectros de IV da imida e do ácido naftalâmico, respectivamente e suas bandas de absorção características, $\nu_{C=O(imida)}=1769\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=C(anel)}=1510\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH}=3443\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C-N-C}=1581\text{ cm}^{-1}$ assim atribuídas para a imida e $\nu_{OH}=3453\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O(amida)}=1722\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O(ácido)}=1768\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=C(anel)}=1589\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C-N(amida)}=1296\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COO^{-}(ácido)}=1573\text{ cm}^{-1}$ para o ácido naftalâmico.

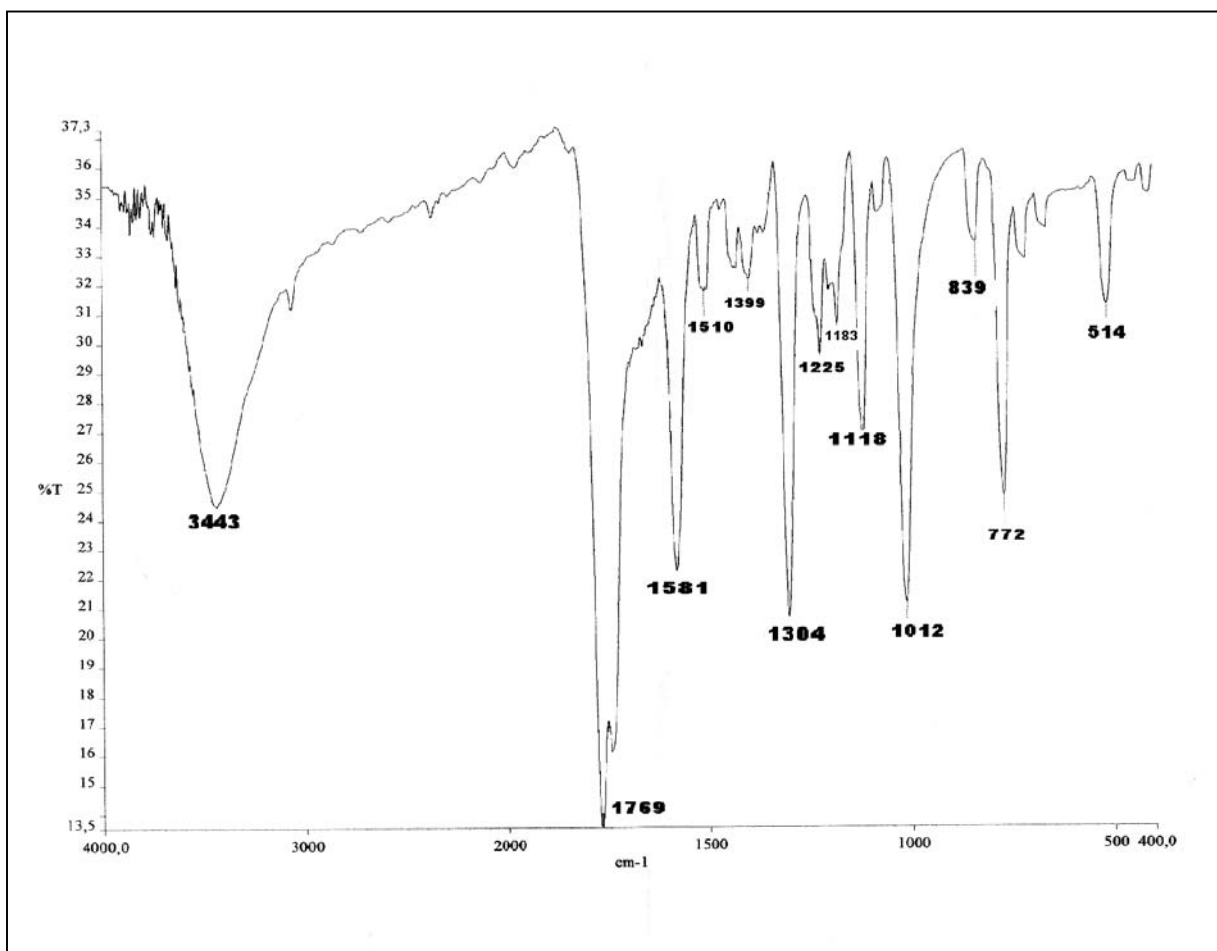


Figura 5. Espectro de IV da N-hidroxiftalimida, em pastilha de KBr

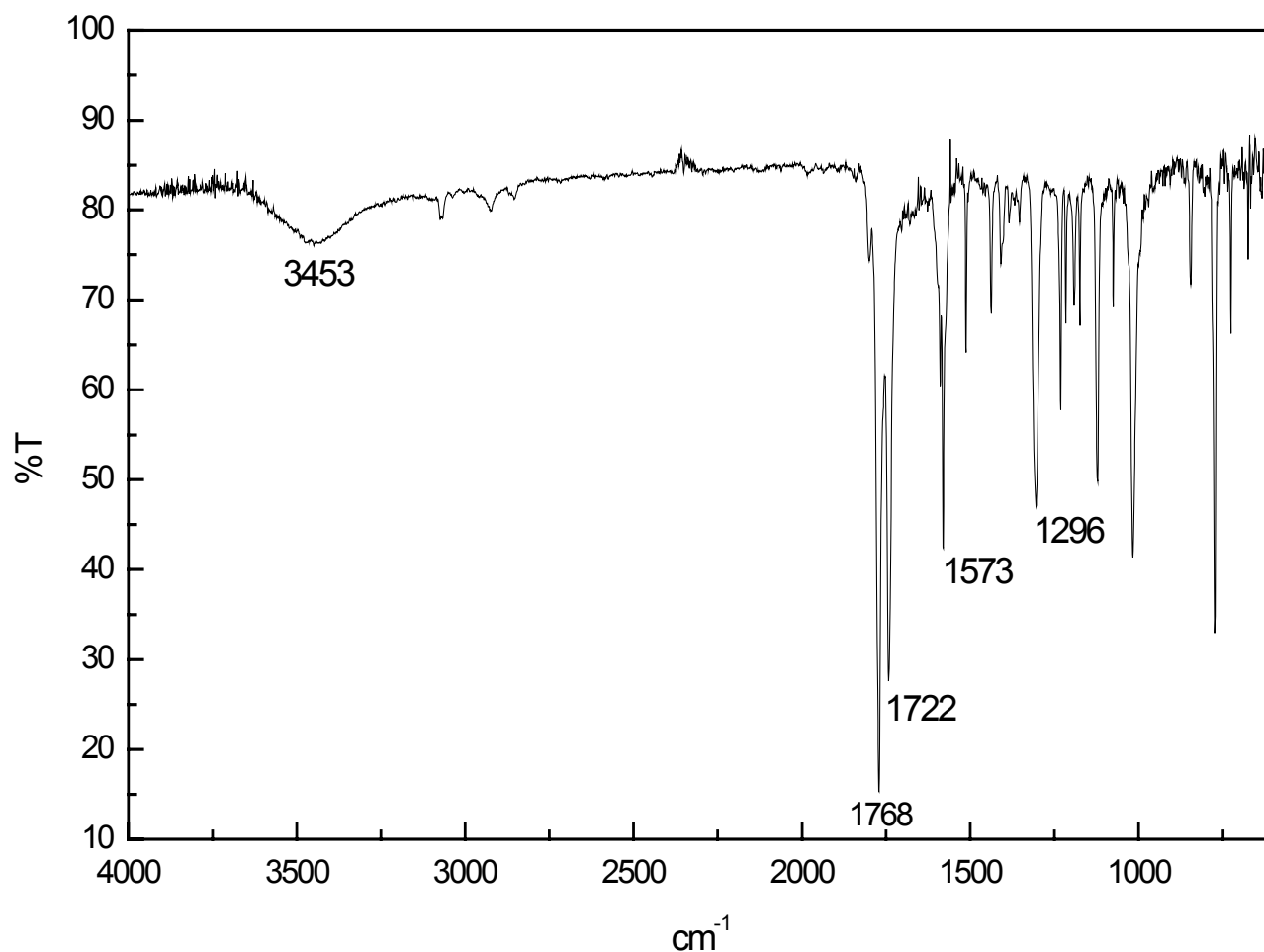


Figura 6. Espectro de IV do ácido naftalâmico, em pastilha de KBr

O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio em CD_3CN da imida é apresentado figura 8 e a partir da multiplicidade dos sinais e de suas respectivas integrais de área faz-se as seguintes atribuições: $\delta=8.61\text{ppm}$ (dd, 2H_{Ar} , $J=8\text{Hz}$); $\delta=8.49\text{ppm}$ (dd, 2H_{Ar} , $J=1,2\text{Hz}$); $\delta=7.89\text{ppm}$ (t, 2H_{Ar} , $J=8\text{Hz}$); $\delta=7.61\text{ppm}$ (1H_{OH}). A figura 9 apresenta o espectro RMN ^1H para o ácido naftalâmico e permite as atribuições a seguir: $\delta=1.25\text{ppm}$ (s, $3\text{H}_{(\text{CH}_3)}$), $\delta=1.59\text{ppm}$ (s, $\text{H}^*_{(\text{OH})}$); $\delta=7.26\text{ppm}$ (s CHCl_3) $\delta=7.84\text{ppm}$ (t, $2\text{H}_{(\text{Ar})}$, $J=8\text{Hz}$); $\delta=8.33\text{ppm}$ (dd, $2\text{H}_{(\text{Ar})}$, $J=8\text{Hz}$); $\delta=8.65\text{ppm}$ (dd, $2\text{H}_{(\text{Ar})}$, $J=8\text{Hz}$).

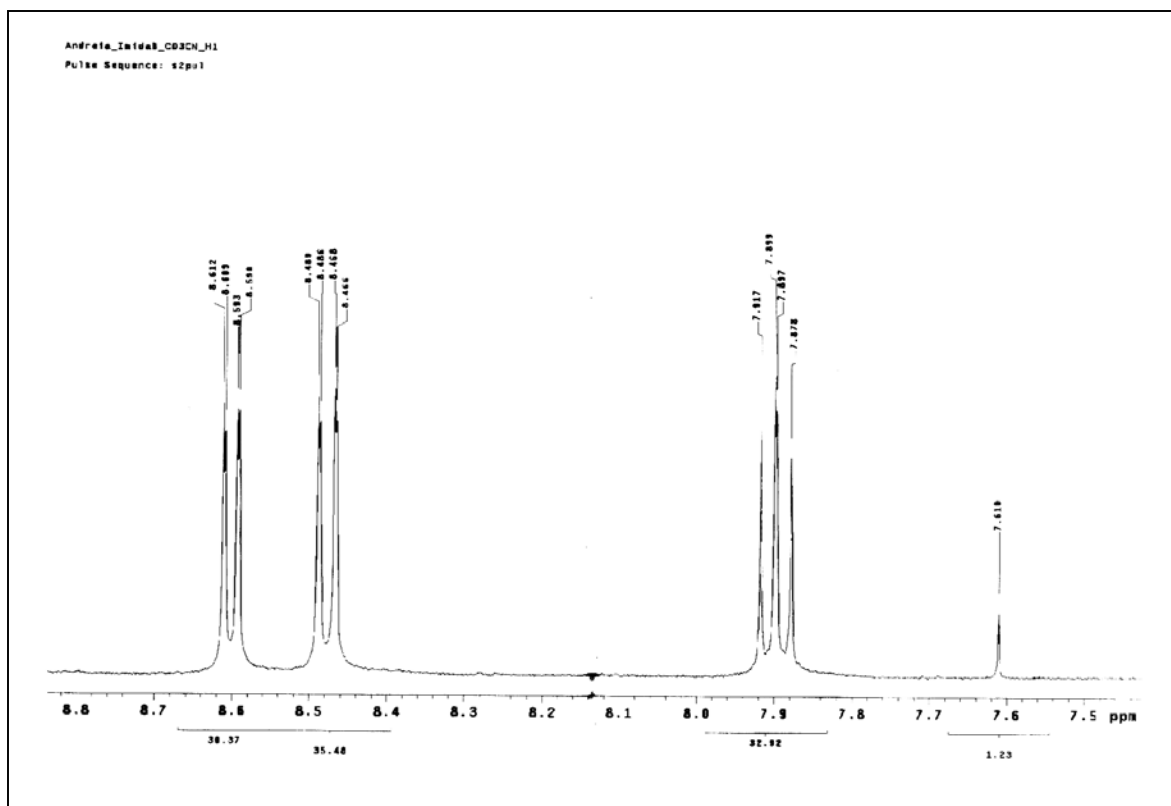


Figura 7. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio em CD_3CN da imida

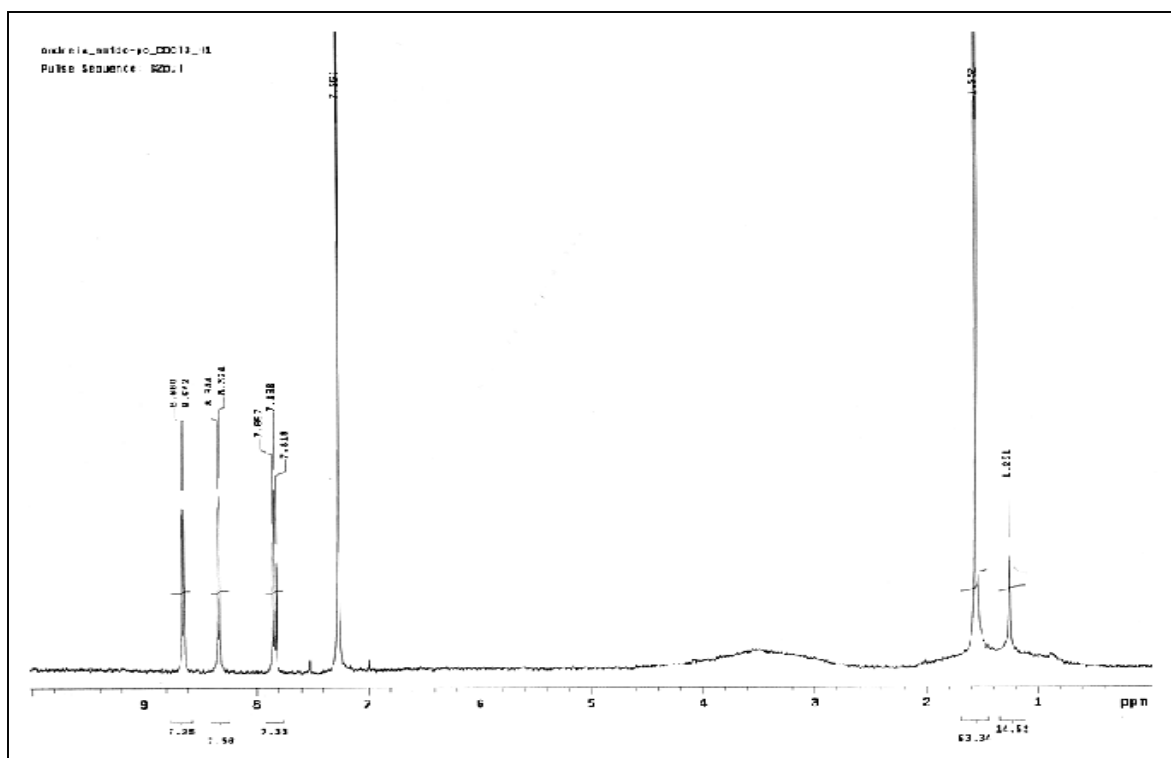


Figura 8. Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio em CDCl_3 do ácido

No espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado para a imida, figura 10, o deslocamento químico em $\delta=161.248$ ppm é atribuído C1, $\delta=135.863$ ppm é atribuído C4, $\delta=133.140$ ppm é atribuído C6, $\delta=132.040$ ppm é atribuído C3, $\delta=130.394$ ppm é atribuído C5, $\delta=127.808$ ppm é atribuído C2, $\delta=119.329$ ppm é atribuído C7.

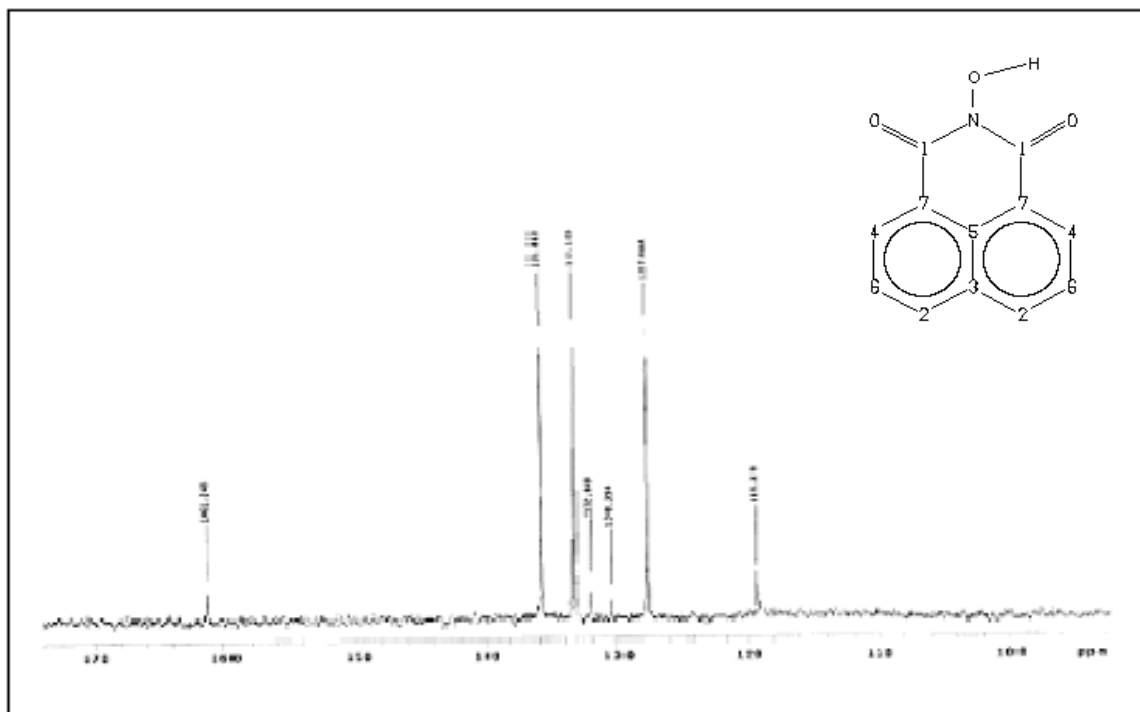
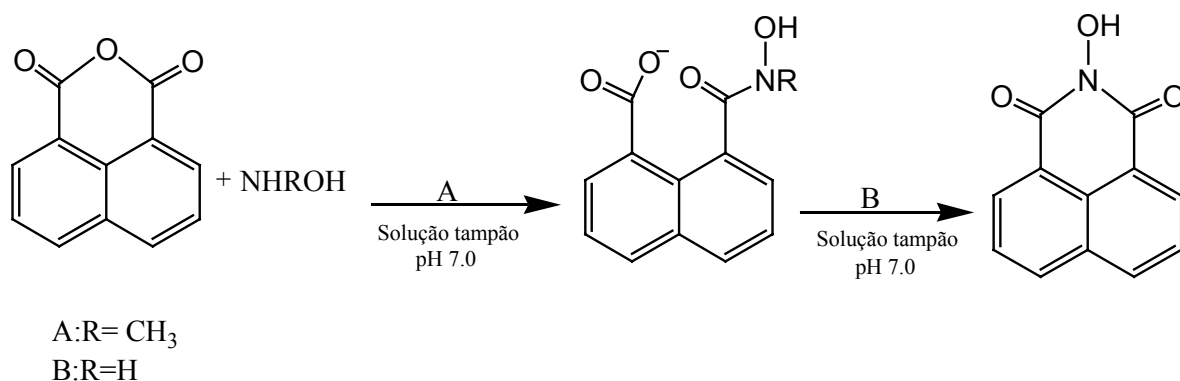


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C totalmente desacoplado para a imida

5.2- ESTUDOS CINÉTICOS

A cinética da reação de transferência de acila para a reação do anidrido 1,8-naftálico com a hidroxilamina e a N-metilhidroxilamina foi estudada a diferentes concentrações do nucleófilo, em pH 7,0 e numa mistura acetonitrila/água (0,66% v/v), esquema 10.



Esquema 10. Reação de transferência de acila para a reação do anidrido 1,8-naftálico com a hidroxilamina e N-metilhidroxilamina

As constantes de velocidade de pseudo-primeira ordem foram determinadas espectrofotometricamente acompanhando-se o aparecimento da imida a 298nm e do ácido naftalâmico a 340nm, figura 10a e 10b, respectivamente. Em todos os casos, cada constante de velocidade representa uma média de três experimentos com um erro experimental inferior a 1%.

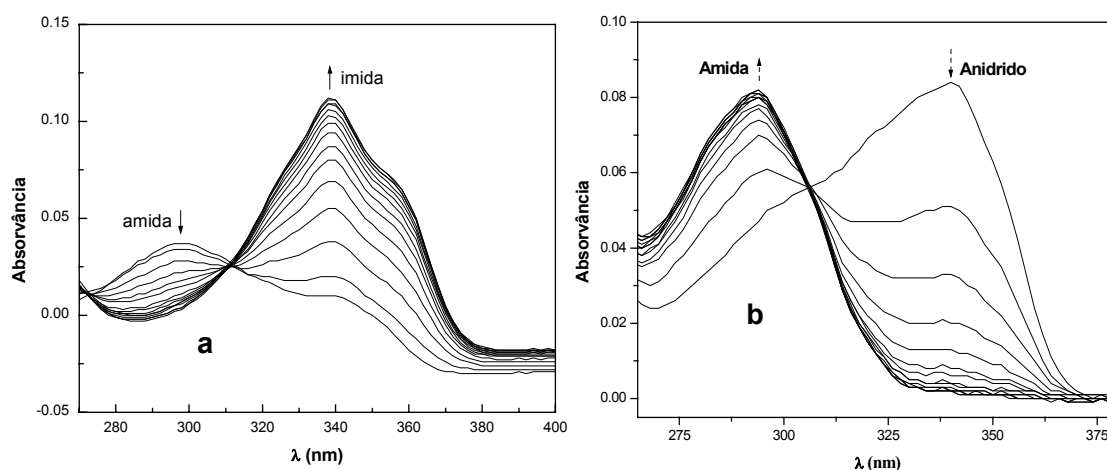


Figura 10 a-b. Espectros de UV em acetonitrila para formação da imida (figura a) e para formação do ácido naftâmico (figura b).

As regiões de absorção dos espectros de ultravioleta nos fornecem um indicativo de que a reação de transacilação ocorre com o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio e não de oxigênio desde que a absorção em 340nm é característica de imidas aromáticas cíclicas e a absorção em 298nm é típica para ácidos naftalâmicos ^{13, 14}.

Para a reação com a N-metilhidroxilamina, embora exista a possibilidade de uma reação de transferência de acila para gerar o respectivo éster, a formação do ácido hidroxâmico foi confirmada via reação de complexação com cloreto férrico ¹⁵ e mesmo considerando erros intrínsecos ao método, acredita-se que a reação seja quantitativa; fato também constatado durante a reação do anidrido benzóico com hidroxilamina ¹⁶. Via de regra, reações da hidroxilamina com derivados de ácido carboxílicos demonstram que o ataque nucleofílico pelo átomo de nitrogênio torna-se importante na medida que a habilidade do grupo de saída aumenta ¹⁶.

Um gráfico de k_{obs} versus a concentração da amina é linear indicando que a reação é de primeira ordem em relação as aminas estudadas o que exclui a participação de uma segunda molécula da amina catalisando a reação de transacilação e atuação da mesma num processo de catálise ácido-base geral, figura 11 (tabelas 3 – 4 em anexo).

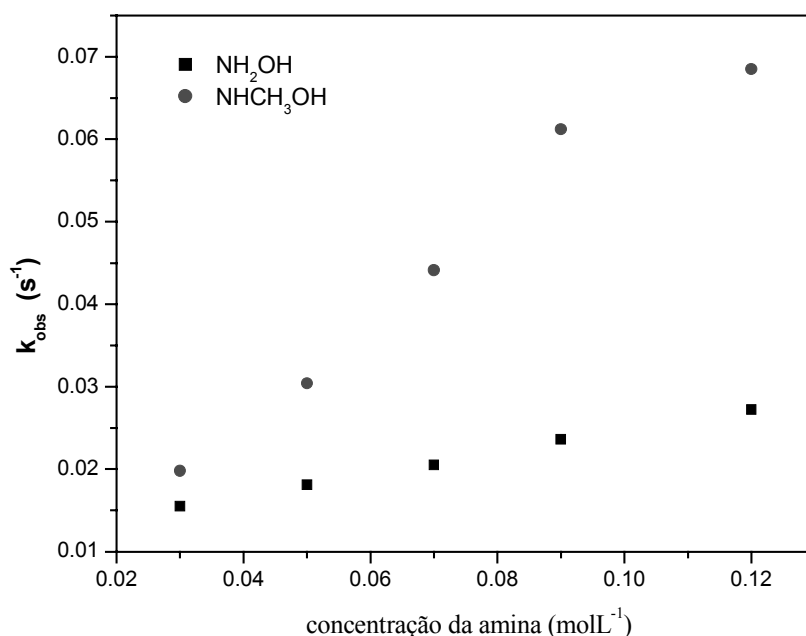


Figura 11. Gráfico de k_{obs} versus a concentração da amina para T= 25°C

O coeficiente angular de cada gráfico fornece uma constante de velocidade de segunda ordem de $1,31 \cdot 10^{-1} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ e $6,90 \cdot 10^{-1} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ para a imida e para o ácido naftalâmico, respectivamente; razão pela qual não conseguimos detectar a formação da amida durante a reação do anidrido 1,8-naftálico com a hidroxilamina. As constantes de velocidade de segunda ordem obtidas, quando comparados a valores para reações do anidrido 1,8-naftálico com outras aminas primárias, como por exemplo, a piperidina apresentam um valor de constante na ordem de $4,03 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ para temperatura de 25°C o maior valor encontrado é na ordem de $5,86 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ para uma temperatura de 60°C ⁶, estes valores mostram que a reação do anidrido com a hidroxilamina e seu derivado é pelo menos 100 vezes mais rápida, um indicativo da maior nucleofilicidade da hidroxilamina devido o efeito α .

Na tabela 1 encontram-se os valores das constantes de velocidade determinadas a diferentes temperaturas que foram usadas para construir um gráfico de $\ln k_{\text{obs}} \times 1/T$, figura 13, e determinar os parâmetros de ativação, tabela 2, para as reações estudadas. A constante de velocidade observada mostra uma dependência linear com a temperatura em toda a faixa de temperatura estudada o que exclui uma mudança no passo determinante da velocidade com variações de temperatura, figuras 12a-b.

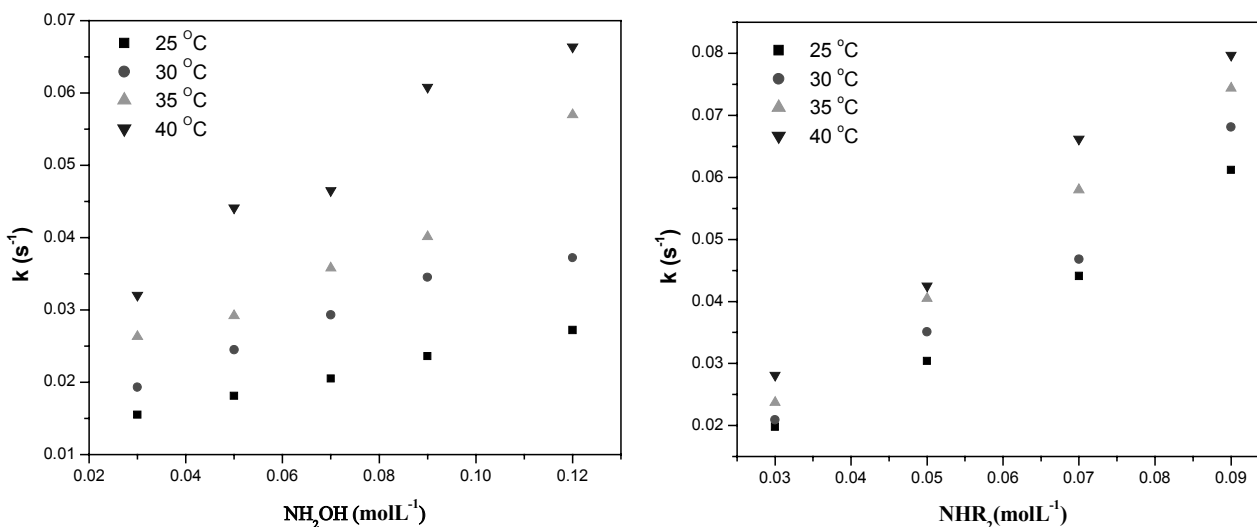


Figura 12 a-b. Gráfico de K_{obs} vs concentração da amina a diferentes temperaturas

Observa-se que a energia de ativação para a formação da imida é maior que a energia de ativação para a formação do ácido naftalâmico; reação de adição que precede a formação da imida cíclica e que está sendo estudada por análise de fluxo detido.

Tabela 1. Constantes de velocidade determinadas a diferentes temperaturas para reação com a hidroxilamina e N-metilhidroxilamina 10^{-2} M.

Temperatura (°C)	$K_{\text{obs}} (\text{s}^{-1} 10^{-3}) \text{ NH}_2\text{OH}$	$K_{\text{obs}} (\text{s}^{-1} 10^{-3}) \text{ NHCH}_3\text{OH}$
25	18,1	30,4
30	24,5	35,1
35	29,2	40,5
40	44,1	42,3

Tabela 2. Parâmetros de ativação para reação com a hidroxilamina e N-metilhidroxilamina (temperatura 25°C).

Composto	$E_a (\text{Kcal mol}^{-1})$	$\Delta H^\ddagger (\text{Kcal mol}^{-1})$	$\Delta S^\ddagger (\text{u.e.})$	$\Delta G^\ddagger (\text{Kcal mol}^{-1})$
Imida	10,65	10,06	-29,03	18,72
Ácido Naftalâmico	4,25	3,66	-47,20	17,73

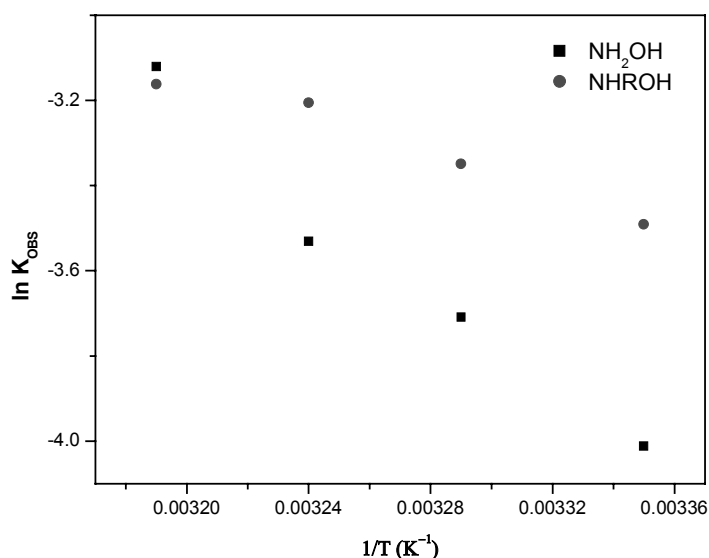
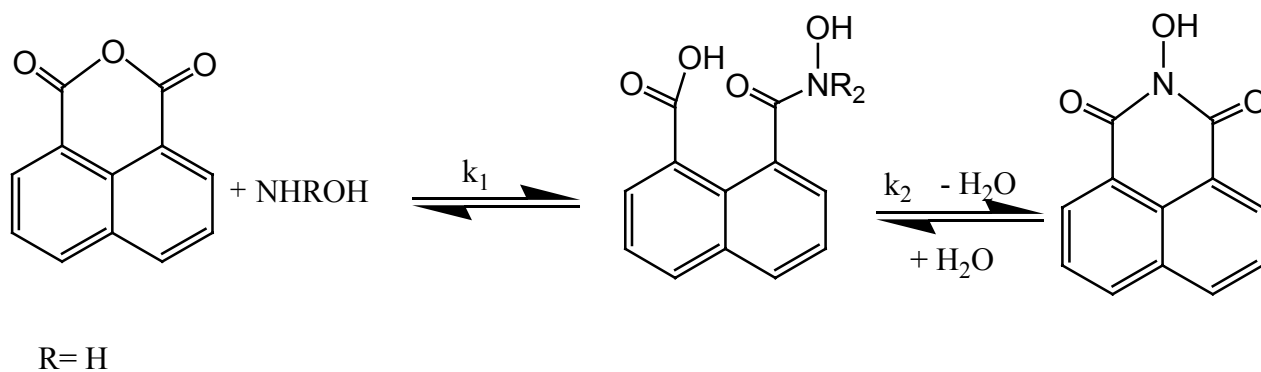
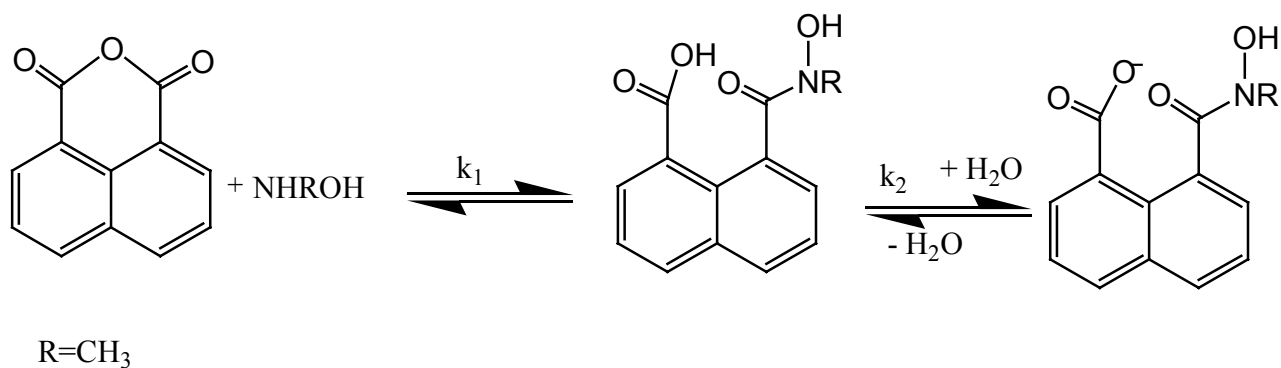


Figura 13. Gráfico da constante de velocidade de segunda ordem versus $1/T$ para a reação da hidroxilamina (figura a) e da N-metilhidroxilamina (figura b) com o anidrido 1,8-naftálico.

Os resultados até o momento não permitem inferências sobre a etapa limitante da velocidade. Análises de relações lineares de energia livre e correlações do tipo Bronsted serão usadas para determinação da etapa limitante da velocidade, mas ainda assim um mecanismo genérico, que satisfaz o conjunto de dados experimentais até agora obtido, pode ser postulado, esquema 11 e 12.



Esquema 11. Mecanismo de adição/eliminação via intermediário tetraédrico, formação da imida.



Esquema 12. Mecanismo de adição/eliminação via intermediário tetraédrico, formação do ácido naftalâmico.

6-CONCLUSÕES

A reação do anidrido 1,8-naftálico com hidroxilamina e N-metilhidroxilamina ocorre com transferência de grupamento acila e formação da N-hidroxinaftalimida e do ácido N-Hidroxi-N-metilnaftalâmico, respectivamente;

As regiões de absorção dos espectros de ultravioleta nos fornecem um indicativo de que a reação de transacilação ocorre com o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio e não de oxigênio desde que a absorção em 340nm é característica de imidas aromáticas cíclicas e a absorção em 298nm é típica para ácidos naftalâmicos.

Os valores das constantes de velocidade obtidos comparados a valores para reações do anidrido 1,8-naftálico com outras aminas primárias, que apresentam valores de constante na ordem de $10^{-3} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ demonstram que a reação do anidrido com a hidroxilamina e seu derivado é pelo menos 100 vezes mais rápida, um indicativo da maior nucleofilicidade devido o efeito α .

7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- MCMURRY, John. **Química orgânica**. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2005. 2v.
- 2- MORRISON, Robert Thornton; BOYD, Robert Neilson. **Química orgânica**. 13. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996. 1510p.
- 3- ZABICKY, Jacob. **The chemistry of amides**. London: Interscience Publishers, 1970. 2v.(927p.)
- 4- MASKILL, Howard. **Mechanisms of organic reactions**. New York :Oxford University Press, 1996. (96p).
- 5- Alcântara, A.; Carvalho, F.; Barroso, H. D. **Redução de amidas por boranos**. *Quím. Nova*, Maio 2002, vol.25, nº.2, p.300-311.
- 6- SILVA, Davi da; **Aminólise de anidridos 1,8-naftálicos substituídos em solventes apróticos**. Florianópolis, 2002. 53 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-graduação em Química
- 7- Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R..**Cyclic carboxylic monoimides**. *Chem. Rev.* **1970**, 70 ,p. 439-469.
- 8- Cechinel Filho, Valdir et al. **Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura**. *Quím. Nova*, Mar 2003, vol.26, nº.2, p.230-241.
- 9- MICHELLI, L. C.; MIRABEL , C.R.; ALMEIDA, S. F. M. **Resinas Bismaleimidas: obtenção e potencial de aplicação no setor aeroespacial**. *Revista de Ciência & Tecnologia*, vol 8, nº.18, 97-107.
- 10- BAZITO, R. C.; **Reações de transferência de acila em microemulsões água/óleo: hidrólise de benzoatos de fenila catalisada pelo ânion o-iodosobenzoato**. São Paulo, 1997.178 f. Dissertação (Mestrado)- Instituto de Química. Programa de Pós-graduação em Química.

- 11- MAZERA, D. J. :**Reação de nucleófilos alfa com acetatos de arila**. Florianópolis, 2006. 56 f. Exame de qualificação (Doutorado) – Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-graduação em Química.
- 12- DOMINGOS, Josiel Barbosa; Universidade Federal de Santa Catarina. **Estudo mecanístico das reações do fosfato de BIS (2,4-Dinitrofenila) com alfa-nucleófilos**. Florianópolis, 2003. 1 v. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.
- 13- GESSER, Jose Carlos; NOME AGUILERA, Faruk José; Universidade Federal de Santa Catarina. **Reação de hidrolise intramolecular de ácidos N, N-dialquilnaftalamicos : um modelo não mimético de catalise enzimática**. 1997. 97f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas
- 14- CLEMENTIN, Rosilene Maria; NOME AGUILERA, Faruk José; Universidade Federal de Santa Catarina. **Estudo de hidrólise de amidas derivadas do anidrido 2-carbóxi-1,8-naftálico** efeito do grupo vicinal na velocidade e mecanismo de reação /. Florianópolis, 2000. 87 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.
- 15 - Jenks W. P.; J. Am. Chem. Soc.: 1958, 80:4581-4584.
- 16- Gesser, Jose C.; Pliego, Josefreo R.; Mazera, Deise J. Phys. Org. Chem. 07-0018, submetido.

8- ANEXOS

Tabela 3. Valores de constante de velocidade para reação com a hidroxilamina a diferentes temperaturas.

Concentração(M)	$K_{obs} (s^{-1}) - 25^{\circ}C$	$K_{obs}(s^{-1}) - 30^{\circ}C$	$K_{obs} (s^{-1}) - 35^{\circ}C$	$K_{obs}(s^{-1}) - 40^{\circ}C$
0.03	0.0155	0.0193	0.0263	0.03203
0.05	0.0181	0.0245	0.0292	0.0441
0.07	0.0205	0.0293	0.0358	0.0465
0.09	0.0236	0.0345	0.0401	0.0608
0.12	0.0272	0.0372	0.057	0.0664

Tabela 4. Valores de constante de velocidade para reação com a N-metilhidroxilamina a diferentes temperaturas.

Concentração (M)	$K_{obs} (s^{-1}) - 25^{\circ}C$	$K_{obs}(s^{-1}) - 30^{\circ}C$	$K_{obs} (s^{-1}) - 35^{\circ}C$	$K_{obs}(s^{-1}) - 40^{\circ}C$
0.03	0.0198	0.0209	0.0237	0.0281
0.05	0.0304	0.0351	0.0405	0.0425
0.07	0.0441	0.0468	0.058	0.0662
0.09	0.0612	0.0681	0.0744	0.0797
0.12	0.0198	0.0209	0.0237	0.0281